



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 251 983 A1

4(51) C 07 D 513/04
C 07 D 239/72
C 07 D 277/00
C 07 D 243/10
C 07 D 245/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 293 591 2	(22)	12.08.86	(44)	02.12.87
(71)	VEB Fahlberg-List Magdeburg, Chemische und Pharmazeutische Fabriken, Alt-Salbkke 60–63, Magdeburg, 3013, DD				
(72)	Spindler, Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Kempster, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil. Dipl.-Chem.; Klepel, Manfred, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD				
(54)	Verfahren zur Synthese von substituierten 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolinen, 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[2,3-b][1,3]benzodiazepinen und 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-thiazolo[2,3-b][1,3]benzodiazocinen				

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bisher nicht bekannten substituierten 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]chinazoline, 2,3,5,6-Tetrahydrothiazolo[2,3-b][1,3]benzodiazepine und 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-thiazolo[2,3-b][1,3]benzodiazocine der allgemeinen Formeln 3–5, die als Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Kondensation cyclischer Thioharnstoffe der allgemeinen Formel 1 und 2 mit Acetylendicarbonsäuredimethylester, Maleinsäureanhydrid oder Bromessigsäureethylester in siedendem Alkohol, Benzen oder Toluol.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2,3-Dihydro-5H-thiazolo [2,3-b] chinazolinen, 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo [2,3-b][1,3] benzodiazepinen und 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b][1,3] benzodiazocinen, **gekennzeichnet dadurch**, daß substituierte 3,4-Dihydro-1H-chinazolin-2-thione, 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion bzw. 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-1,3-benzodiazepin-2-thion mit Acetylendicarbonsäuredimethylester, Maleinsäureanhydrid oder Bromessigsäureethylester umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Ausgangsstoffe solche cyclischen Thioharnstoffderivate eingesetzt werden können, in deren allgemeiner Formel 1 für R¹ Alkyl oder Aryl und für R² Halogen stehen kann.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktion in Alkoholen, bevorzugt in Ethanol, deren Gemischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, bevorzugt Benzen, durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die zur Verwendung kommenden Lösungsmittel in handelsüblicher Art zum Einsatz kommen und die Produkte in guter Reinheit anfallen.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktionen bei Temperaturen von 15°C bis 130°C, bevorzugt aber im Bereich von 40°C bis 110°C durchgeführt werden.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Endprodukte entstehenden substituierten 2,3-Dihydro-5H-thiazole [2,3-b] chinazoline, 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazepine und 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazocine der allgemeinen Formeln 3-5 entsprechen, wobei R¹ und R² die gleiche Bedeutung haben wie in Formel 1.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von vorwiegend in 2-(-CH₂COOH, =CHCOOCH₃) und 3-Stellung (=0) substituierten 2,3-Dihydro-5H-thiazolo [2,3-b] chinazolinen, 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazepinen und 2,3,5,6-Tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazocinen, die als organisch-chemische Zwischenprodukte für die Zubereitung potentiell biologisch aktiver Präparate verwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die erfindungsgemäß beschriebenen 2,3-Dihydro-5H-thiazolo [2,3-b] chinazoline, 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazepine und 2,3,5,6-Tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazocine sind bisher unbekannt. Es existiert somit noch kein Verfahren zu ihrer Herstellung. Bekannt sind lediglich einige 2,3-Dihydro-5H-thiazolo [2,3-b] chinazolin-Derivate, die aber durch Umsetzung von 3,4-Dihydro-1H-chinazolin-2-thion dargestellt werden [K. C. LIU, J. W. Chern, M. H. Yen, Y. LIN Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 569-71 (1983)].

Ziel der Erfindung

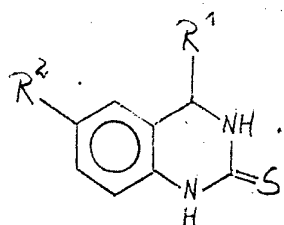
Ziel der Erfindung ist es, ein allgemein verwendbares Verfahren mit hoher Ausbeute zur Synthese von vorwiegend in 2-(-CH₂COOH, =CH-COOCH₃) und 3-Stellung (=0) substituierten 2,3-Dihydro-5H-thiazolo [2,3-b] chinazolinen, 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazepinen und 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazocinen zu finden, da derartige Verbindungen bisher nicht zugänglich sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu finden, nach dem die erfindungsgemäß beschriebenen und bisher nicht zugänglichen di-, tri- oder tetrasubstituierten 2,3-Dihydro-5H-thiazolo [2,3-b] chinazoline, disubstituierten 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazepine und 2,3,6,7-Tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazocine hergestellt werden können.

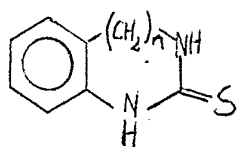
Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß alkyl-, phenyl- bzw. halogensubstituierte 3,4-Dihydro-1H-chinazolin-2-thione der Formel 1 oder 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion (2a) bzw. 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-1,3-benzodiazocin-2-thion (2b) in siedendem Methanol, Ethanol, Benzen oder Toluol oder ihren Gemischen mit äquimolaren Mengen von Acetylendicarbonsäure dimethylester, Maleinsäureanhydrid oder Bromessigsäureethylester zu den entsprechenden thiazolidinonkondensierten Heterocyclen der Formeln 3,4,5 umgesetzt werden.



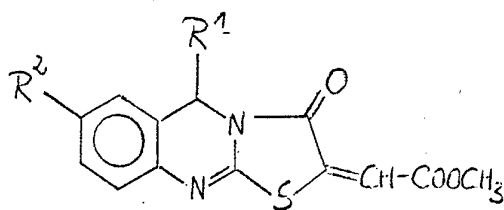
1a - c

	R ¹	R ²
1a:	CH ₃	H
1b:	Phenyl	H
1c:	Phenyl	Cl



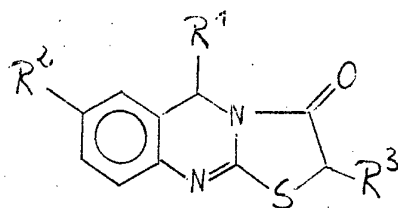
2a - b

2a: n = 2
2b: n = 3



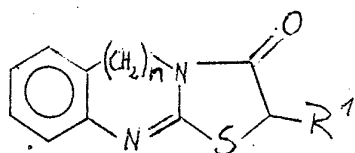
3a - c

	R ¹	R ²
3a:	CH ₃	H
3b:	Phenyl	H
3c:	Phenyl	Cl



4a - c

	R ¹	R ²	R ³
4a:	CH ₃	H	H
4b:	CH ₃	H	-CH ₂ COOH
4c:	Phenyl	Cl	-CH ₂ COOH



5a - d

	n	R ¹
5a:	2	=CHCOOCH ₃
5b:	2	-CH ₂ COOH
5c:	3	=CHCOOCH ₃
5d:	3	-CH ₂ COOH

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

5-Methyl-3-oxo-5H-thiazolo [2,3-b] chinazolin-2-methincarbonsäuremethylester (3a)
 1,78 g (0,01 mol) 4-Methyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-thion (1a) werden unter leichtem Erwärmen in einer Mischung aus 25 ml Methanol und 25 ml Ethanol gelöst und unter Rühren bei einer Temperatur von 25–40°C tropfenweise mit einer Lösung von 1,42 g (0,01 mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester in 15 ml Methanol versetzt; aus der anfangs klaren Lösung fällt nach einigen Minuten ein Niederschlag aus. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 30 min bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend 1 Std. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Lösung wird der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 2,1 g (73% d. Theorie) gelbglänzende Kristalle;

Schmelzpunkt: 165–167°C

Beispiel 2:

3-Oxo-5-phenyl-5H-thiazolo [2,3-b] chinazolin-2-methincarbonsäuremethylester (3b)

Analog Beispiel 1 mit 4-Phenyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-thion (1b)

Ausbeute: 78% der Theorie

Schmelzpunkt: 214–217°C (DMF)

Beispiel 3:

7-Chlor-5-phenyl-5H-thiazolo [2,3-b] chinazolin-2-methincarbon säuremethylester (3c)

Analog Beispiel 1 mit 6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-thion (1c), das zu Beginn der Reaktion so weit wie möglich in Methanol durch leichtes Erwärmen (ca. 35°C) gelöst wird. Nach beendeter Zugabe des Acetylendicarbonsäuredimethylesters und 30minütigem Rühren der Mischung bei Raumtemperatur kocht man 1,5 Std. am Rückfluß.

Ausbeute: 62% der Theorie

Schmelzpunkt: 202–205°C

Beispiel 4:

3-Oxo-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazepin-2-methincarbonsäuremethylester (5a)

Analog Beispiel 1 aus 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion (2a)

Ausbeute: 82% der Theorie

Schmelzpunkt: 165–167°C

Beispiel 5:

3-Oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazocin-2-methincarbonsäuremethylester (5c)

Analog Beispiel 1 mit 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-1,3-benzodiazocin-2-thion (2b)

Ausbeute: 42% der Theorie

Schmelzpunkt: 114–117°C (Ethanol)

Beispiel 6:

5-Methyl-2,5H-thiazolo [2,3-b] chinazolin-3-on (4a)

0,9 g (0,05 mol) 4-Methyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-thion (1a) und 0,85 g (0,005 mol) Bromessigsäureethylester werden in 25 ml Toluol 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das sich anfangs bildende Öl geht im Laufe der Reaktion in einen festen, bräunlich gefärbten Niederschlag über, der nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Ether gewaschen wird.

F. 274–279°C (Hydrobromid)

Die freie Base (4a) erhält man durch Lösen des Hydrobromids in Wasser und Zugabe von NH_4OH bis zur deutlich alkalischen Reaktion. Man saugt ab und kristallisiert aus wenig Ethanol um.

Ausbeute: 62% der Theorie

Schmelzpunkt: 113–116°C

Beispiel 7:

5-Methyl-3-oxo-2,5H-thiazolo [2,3-b] chinazolin-2-essigsäure (4b)

1,78 g (0,01 mol) 4-Methyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-thion (1a) und 1,0 g (0,01 mol) Maleinsäureanhydrid werden in 100 ml Benzen 20 Std. am Rückfluß erhitzt. Man saugt den angefallenen Niederschlag ab und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausbeute: 88% der Theorie

Schmelzpunkt: 196–208°C

Beispiel 8:

7-Chlor-3-oxo-5-phenyl-2,5H-thiazolo [2,3-b] chinazolin-2-essigsäure (4c)

Analog Beispiel 7 mit 6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-thion (1c)

Ausbeute: 78% der Theorie

Schmelzpunkt: 186–195°C (Ethanol)

Beispiel 9:

3-Oxo-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazepin-2-essigsäure (5b)

Analog Beispiel 7 mit 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-thion (2a)

Ausbeute: 92% der Theorie

Schmelzpunkt: 195–198°C (Ethanol/Cyclohexan)

Beispiel 10:

3-Oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-thiazolo [2,3-b] [1,3] benzodiazocin-2-essigsäure (5d)

Analog Beispiel 7 mit 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-1,3-benzodiazocin-2-thion (2b)

Ausbeute: 42% der Theorie

Schmelzpunkt: 149–154°C (Ethanol)
